
Carvedilol/ivabradina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb disfunció sistòlica

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

24 d'abril de 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallès.
- Experts clínics externs: Ramon Bascompte (Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova), Mar Domingo (metgessa de família, SAP Badalona-Sant Adrià de Besòs) i Marta Farrero (Servei de Cardiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Carvedilol/ivabradina per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica amb disfunció sistòlica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: carvedilol, blocador beta, ivabradina, insuficiència cardíaca crònica, fracció d'ejecció reduïda.

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del medicament	5
2.1. Indicació	5
2.2. Mecanisme d'acció	5
2.3. Posologia i forma d'administració	5
2.4. Utilització en poblacions especials	6
3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost	6
3.1. L'estratègia de combinar CARVE i IVA està recomanada per al tractament de la ICC?	6
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?	7
3.3. Els fàrmacs de la combinació (CARVE i IVA) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?	7
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?	8
3.5. Quina evidència té la combinació davant de la monoteràpia i davant d'altres combinacions per al tractament de la ICC?	8
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF davant dels comparadors? És clínicament rellevant? ...	10
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF CARVE/IVA? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?	13
3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?	15
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?	15
3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?	16
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	19
Bibliografia	20

1. Punts clau

- Carvedilol/ivabradina (CARVE/IVA) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un blocador beta (BB) i un inhibidor del corrent I_f . Està indicada per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica (ICC) classe II-IV de la New York Heart Association (NYHA) amb disfunció sistòlica, com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, controlats amb CARVE i IVA com a monofàrmacs a la mateixa dosi.
- En la insuficiència cardíaca crònica, IVA com a monofàrmac està indicada en pacients en combinació amb la teràpia estàndard en pacients amb freqüència cardíaca ≥ 75 bpm.
- L'evidència de la combinació CARVE/IVA en el tractament de la ICC prové d'un assaig clínic aleatoritzat (ACA) principal que va avaluar la morbiditat i la mortalitat, i d'un estudi complementari obert que va avaluar l'efecte d'afegir-hi IVA sobre la capacitat i la duració de l'exercici.
- IVA afegida al tractament estàndard (majoritàriament amb BB) va reduir un 4,2% el risc de mort cardiovascular (CV) o d'hospitalització per agreujament de la ICC (HR: 0,82 [IC 95% 0,75 a 0,90]), conduït per les hospitalitzacions per ICC, sense diferències en la mortalitat total o CV.
- Els resultats d'una anàlisi *post hoc* de l'ACA principal que inclou els pacients tractats amb CARVE (40%) van ser coherents amb la població de l'estudi. El nombre de pacients amb mort CV o d'hospitalització per agreujament de la ICC va ser menor en el grup de CARVE + IVA, conduït per la disminució de les hospitalitzacions per agreujament ICC sense diferències en la mortalitat.
- En un estudi amb 121 pacients i disseny obert, CARVE + IVA davant de CARVE va millorar 38 m el test de la marxa en 6 minuts i 1,7 mL/kg/min el consum màxim d'oxigen.
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb CARVE/IVA són consistents amb el perfil de seguretat dels seus monocomponents. Per a CARVE les reaccions de classe dels BB no selectius i IVA s'ha relacionat amb alteracions visuals (fosfens), cefalea, mareig, hipertensió i altres esdeveniments CV (bradicàrdia, bloqueig cardíac, extrasístoles ventriculars, fibril·lació auricular, etc.).
- Està contraindicada l'administració amb verapamil, diltiazem o inhibidors potents del CYP3A4.
- La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència, encara que aquest fet no ha estat clarament demostrat.
- CARVE/IVA no pot substituir l'associació d'IVA i un BB diferent de CARVE quan s'administren per separat.
- El cost de CARVE/IVA és inferior al dels components per separat i superior al de CARVE.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT

(CATEGORIA D)

2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de carvedilol/ivabradina¹

Carvedilol/ivabradina (Carevalan®)	
Laboratori	Les Laboratoires Servier
Presentacions	Carevalan® 6,25/5 mg; 6,25/7,5 mg; 12,5/5 mg; 12,5/7,5 mg*; 25/5 mg; 25/7,5 mg* 56 comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat, maltodextrina, midó de blat de moro pregelatinitzat, croscarmel·losa sòdica i glicerol
Codi ATC	C07FX06
Procediment d'autorització	Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda
Data d'autorització AEMPS	07.02.2017
Data de comercialització	01.03.2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica

*Presentació autoritzada no comercialitzada.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

2.1. Indicació

Indicació avaluada:

Com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, ja controlats amb carvedilol (CARVE) i ivabradina (IVA) a la mateixa dosi per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica (ICC) de la classe II-IV de la New York Heart Association (NYHA) amb disfunció sistòlica.¹

Altres indicacions:

Com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, ja controlats amb carvedilol (CARVE) i ivabradina (IVA) a la mateixa dosi per al tractament simptomàtic de l'angina de pit crònica estable en pacients amb arteriopatia coronària.¹

2.2. Mecanisme d'acció

El CARVE és un blocador beta (BB) vasodilatador no selectiu amb activitat blocadora selectiva dels receptors alfa 1 i suprimeix el sistema renina-angiotensina mitjançant bloqueig beta no selectiu. Redueix la necessitat d'oxigen pel miocardi, la freqüència cardíaca (FC) i la pressió arterial (PA). No té activitat simpaticomimètica intrínseca.¹

La IVA és un inhibidor selectiu del corrent I_f del node sinoauricular que controla la despolarització diastòlica espontània en el node sinusal i regula la freqüència cardíaca, d'aquesta manera redueix l'FC i el consum d'oxigen pel miocardi sense afectar la contractilitat ni la PA.¹

2.3. Posologia i forma d'administració

La posologia és un comprimit dos cops al dia (matí i nit). S'ha de prendre amb aliments.

Només s'ha d'utilitzar en pacients controlats amb dosis estables i òptimes dels monocomponents. Si es requereix un canvi de dosi, s'ha de realitzar un ajust dels components individualment. Es recomana que la decisió de l'ajust es realitzi amb mesures consecutives de l'FC, electrocardiograma o monitoratge ambulatori durant 24 hores i monitorar la PA en un interval apropiat.

Si durant el tractament, l'FC disminueix per sota de 50 batecs per minut (bpm) en repòs o el pacient té símptomes de bradicàrdia, es reduirà la dosi dels components individuals fins a una dosi òptima amb monitoratge de l'FC. El tractament se suspendrà si es manté l'FC < 50 bpm o persisteixen els símptomes de bradicàrdia a pesar de la reducció de dosi.¹

2.4. Utilització en poblacions especials

- **Edat avançada:** utilitzar amb precaució, atès que les concentracions de CARVE poden ser més elevades que en pacients joves.
- **Insuficiència renal:** no es requereix ajust de dosi si la taxa de filtrat glomerular (TFG) > 15 mL/min/1,73 m² i la pressió arterial sistòlica (PAS) > 100 mmHg. Es recomana precaució en pacients amb TFG < 15 mL/min/1,73 m², atès que no hi ha dades en aquesta població. Es recomana monitorar la funció renal en pacients amb PAS < 100 mmHg.
- **Insuficiència hepàtica (IH):** pot ser necessari un ajust posològic en IH de lleu a moderada. Es recomana precaució en IH moderada i està contraindicat en IH greu.
- **Embaràs i lactància:** està contraindicat durant l'embaràs i la lactància. CARVE i IVA han mostrat toxicitat sobre la reproducció en animals i s'excreten en la llet materna. Es desconeix el risc potencial i l'efecte en la lactància en humans. A més, els BB redueixen la perfusió placentària i en el període neonatal el nounat té més risc de tenir complicacions cardíques i pulmonars.¹

3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost

3.1. L'estratègia de combinar CARVE i IVA està recomanada per al tractament de la ICC?

Les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica estableixen que el tractament de la ICC amb fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE) reduïda (FEVE ≤ 35%) és seqüencial en funció de la classe funcional NYHA.²

Les recomanacions són iniciar tractament amb inhibidors de l'enzim conversor d'angiotensina (IECA) o antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II) en cas d'intolerància als primers, en tots els pacients amb ICC amb FEVE reduïda amb independència de la classe funcional.

A continuació, es recomana afegir-hi un BB en pacients amb NYHA II-IV clínicament estables fins a la dosi màxima tolerada. El tractament amb BB també es podria iniciar a la vegada que l'IECA.

Finalment, es pot valorar afegir-hi un antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM) en pacients amb NYHA III-IV amb símptomes de moderats a greus, independentment del tractament previ. Els BB amb indicació en ICC són bisoprolol, CARVE i nebivolol. L'espironolactona és l'ARM d'elecció. Tant els IECA, els BB i com els ARM han demostrat beneficis en la morbmortalitat de la ICC.² Nebivolol, no es va prioritzar pel Servei Català de la Salut atès que no té evidència en morbmortalitat a llarg termini en pacients amb hipertensió arterial i els beneficis en ICC són en pacients > 70 anys.³ Els IECA, els BB i els ARM s'han d'utilitzar a dosis adequades, dosi objectiu o màxima tolerada.² Altres guies recomanen els mateixos tractaments amb lleugeres diferències sobre quan i en quin subtipus de pacients iniciar-los.^{4,5}

Els diürètics estan indicats per alleujar els símptomes congestius i la retenció de líquids en els pacients amb ICC en qualsevol grau de la malaltia, però no s'han d'emprar en monoteràpia.^{2,4,5}

Les guies de pràctica clínica consideren que si els símptomes persisteixen malgrat els tractaments d'elecció (IECA, BB, ARM), hi ha diferents alternatives segons les característiques dels pacients, entre elles, sacubitril/valsartan, IVA, digoxina, hidralazina i nitrats, teràpia de resincronització cardíaca o implantació d'un desfibril·lador automàtic.^{4,5} La utilització d'aquests fàrmacs en pacients simptomàtics no és exclouent, tot i que l'evidència per a la seva utilització combinada és limitada. Algunes guies prioritzen la utilització de substitució de l'IECA per sacubitril/valsartan davant d'altres alternatives farmacològiques en cas de tractament optimitzat amb IECA + BB + ARM en pacients que romanen simptomàtics.^{6,7}

En l'àmbit del CatSalut, es va avaluar la IVA l'any 2013 i es va considerar que és adequada en situacions concretes per al tractament de la ICC amb FEVE \leq 35% com a tractament afegit en pacients amb ritme sinusal i NYHA II-IV, FC \geq 75 bpm i simptomàtics malgrat rebre la dosi màxima tolerada dels fàrmacs recomanats per al tractament de la ICC.^{2,8}

3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?

La combinació de CARVE + IVA es podria considerar en pacients amb ICC amb disfunció sistòlica i FEVE \leq 35% que persisteixen simptomàtics, malgrat el tractament estàndard a dosis optimitzades (IECA, CARVE i ARM, tret de contraindicació) i es considera afegir-hi IVA. Segons la indicació autoritzada de CARVE/IVA, els pacients han de rebre prèviament els components individuals per separat a les mateixes dosis que amb la combinació a dosis fixes (CDF) abans d'introduir-hi aquesta.

3.3. Els fàrmacs de la combinació (CARVE i IVA) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?

L'abordatge terapèutic de la ICC amb FEVE reduïda i classe NYHA II-IV es realitza mitjançant la combinació de grups terapèutics i tant l'evidència per a la utilització de CARVE^{9,10} com d'IVA¹¹ prové d'estudis que s'afegien al tractament estàndard. Per tant, cap dels components són d'elecció en monoteràpia.

Quant a la selecció de principis actius dins dels BB, bisoprolol, CARVE i nebivolol han demostrat beneficis en morbiditat i mortalitat en la ICC amb disfunció sistòlica, sense que es prioritzi un davant dels altres.

3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?

No es disposa d'altres combinacions d'IVA amb cap fàrmac. Actualment, no hi ha altres CDF que continguin un BB amb indicació en ICC.

3.5. Quina evidència té la combinació davant de la monoteràpia i davant d'altres combinacions per al tractament de la ICC?

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de CARVE/IVA per al tractament de la ICC amb disfunció sistòlica prové de l'assaig clínic aleatoritzat (ACA) pivot d'IVA en ICC i d'una anàlisi *post hoc* segons el BB basal d'aquest estudi. A més, es disposa d'un estudi addicional que avalua l'efecte sobre la capacitat i duració de l'exercici de la combinació i els monocomponents. No s'han tingut en compte altres publicacions amb anàlisis *post hoc* de l'estudi SHIFT.

Estudi principal i anàlisi *post hoc*:

- SHIFT (ISRCTN70429960):¹¹ ACA pivot fase III d'IVA davant de PBO en combinació amb tractament òptim, d'1 a 4 anys de durada.
- Anàlisi *post hoc* de l'ACA SHIFT:¹² resultats dels pacients amb blocador beta basal CARVE.

Estudi de suport:

- CARVIVA-HF (NCT02579850):¹³ ACA amb disseny obert d'IVA davant de CARVE i CARVE + IVA, de 12 setmanes de durada en pacients amb dosis no òptimes d'IECA.

No s'inclou a l'informe un estudi que va avaluar la capacitat i duració de l'exercici comparada entre CARVE + IVA i CARVE, que tot i estar inclòs a l'informe avaluador de l'agència reguladora (PAR), no és un estudi aleatoritzat.¹⁴

En tots els estudis la combinació CARVE + IVA es va administrar com a monocomponents i no com a CDF.

Es reflecteixen les dades dels informes d'avaluació de les agències reguladores en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis. Les característiques principals dels assaigs inclosos en l'avaluació es mostren a la taula 2.

Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
Estudi pivot						
SHIFT ¹¹	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1) superioritat (ITT)	6.558 pacients ≥ 18 anys amb ICC NYHA II-IV, estable amb símptomes i tractament òptim sense canvis ≥ 4 set., ingrés hospitalari per agreujament de la ICC en l'any previ, ritme sinusal, FC ≥ 70 bpm en repòs i FEVE ≤ 35%	22,9 mesos [†]	IVA BID (n = 3.268)	PBO BID (n = 3.290)	Mort CV i hospitalització per agreujament de la ICC
Estudi de suport						
CARVIV A-HF ¹³	ACA, multicèntric, obert , grups paral·lels, controlat amb comparador actiu (1:1:1), de superioritat (ITT i PP)	121 pacients, 18-90 anys amb ICC ≥ 1 any NYHA II-III, estables ≥ 3 set. sense BB o BB + IECA no optimitzat	12 set.	IVA 7,5 BID (n = 41)	CARVE 25 BID (n = 38) CARVE + IVA 12,5/5 BID (n = 42)	TM6M ⁱ MVO ₂ en el test d'esforç ⁱⁱ CP

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **BB:** blocador beta; **BID:** dos cops per dia; **bpm:** batecs per minut; **CARVE:** carvedilol; **CD:** cegament doble; **CP:** cardiopulmonar; **CV:** cardiovascular; **FC:** freqüència cardíaca; **FEVE:** fracció d'ejecció ventricular esquerra; **ICC:** insuficiència cardíaca crònica; **IECA:** inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **IVA:** ivabradina; **MVO₂:** consum màxim d'oxigen; **NYHA:** New York Heart Association; **PBO:** placebo; **PP:** per protocol; **set.:** setmanes; **TM6M:** test de la marxa en 6 minuts.

[†]Mediana de seguiment.

Els principals criteris d'exclusió de l'estudi SHIFT van ser: infart de miocardi recent, marcapassos operatiu ≥ 40% del dia, fibril·lació o aleiteig auricular i hipotensió simptomàtica. A més, no es va permetre el tractament amb antagonistes del calci no dihidropiridines, antiarrítmics de la classe I o amb inhibidors potents del CYP3A4.¹¹ L'estudi CARVIVA-HF va excloure pacients amb marcapassos i FC > 50 bpm, amb determinats resultats del test de la marxa en 6 minuts (TM6M) (< 100 m, > 400 m o diferències ≥ 10%) i pacients amb limitacions ortopèdiques.¹³

Ambdós estudis van tenir una fase de titulació de la dosi. En els braços amb IVA es va iniciar a la dosi de 5 mg/12 h i si es tolerava, s'augmentava a 7,5 mg/12 h a les 2 setmanes. En l'estudi CARVIVA-HF, els pacients que rebien BB + IECA a dosis no òptimes van suspendre el BB gradualment i es va titular la dosi de l'IECA. En els braços amb CARVE, el CARVE es va iniciar a la meitat de la dosi objectiu de cada braç i es va augmentar a les 2 setmanes.^{11,13}

ⁱ**TM6M** (test de la marxa en 6 minuts): prova normalitzada supervisada que mesura la distància màxima que pot realitzar un pacient al seu ritme màxim un passadís hospitalari de 100 m de llarg.

ⁱⁱ**MVO₂** (consum màxim d'oxigen): prova que mesura la capacitat funcional mitjançant una prova d'exercici cardiopulmonar en una bicicleta estàtica on es va mesurar l'intercanvi de gasos.

3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF davant dels comparadors? És clínicament rellevant?

Característiques de la població

La població dels estudis va ser similar. La mitjana d'edat va ser 60,1-66,8 anys i entre el 67%-77% van ser homes. Les característiques dels pacients amb CARVE en l'estudi SHIFT eren similars a les de la població general. A la taula 3 es mostren les característiques basals principals.¹¹⁻¹³

Taula 3. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics¹¹⁻¹³

	SHIFT	CARVIVA-HF
Freqüència cardíaca (bpm)	79,7-80,1	75,7-79,6
Fracció ejecció ventricular esquerra (%)	29	26-28
Pressió arterial sistòlica (mmHg)	121,4-122,0	123,7-125,4
Classe funcional NYHA	II: 49%; III: 50%; IV: 2%	II: 52%; III: 48%
Pacients tractats amb BB (%)	90	100
Pacients tractats amb CARVE (%)	40	100
Pacients tractats amb CARVE a dosi objectiu (%)	26	47-76

BB: blocador beta; **CARVE:** carvedilol; **NYHA:** New York Heart Association.

Com a tractament basal entre un 78%-95% dels pacients prenen un IECA, un 5%-14% un ARA-II, un 40%-61% un ARM i un 83%-84% altres diürètics.¹¹⁻¹³

Resultats

En l'ACA SHIFT, amb una mitjana de seguiment de 22,9 mesos, IVA més el tractament estàndard va reduir el risc combinat de mort CV i hospitalització per agreujament de la ICC (HR: 0,82 [0,75 a 0,90]), conduït per les hospitalitzacions per agreujament de la ICC (HR: 0,74 [0,66 a 0,83]). Amb aquests resultats, seria necessari tractar a 26 pacients en un any per evitar una mort CV o una hospitalització per agreujament de la ICC. De les variables secundàries, cal destacar que no es va produir una disminució del risc de mortalitat total o CV. A la taula 4 es mostren els resultats principals de l'estudi SHIFT.^{11,15}

En l'anàlisi preespecificada de subgrups de la variable primària, l'FC basal va ser l'única variable amb interacció estadísticament significativa amb el benefici depenent del subgrup de FC superior a la mediana basal (77 bpm). L'EMA va establir que l'FC òptima pel potencial benefici clínic d'IVA era a partir de 75 bpm basals. Així mateix, IVA més el tractament estàndard no va ser més eficaç que el tractament estàndard en el subgrup de pacients amb $\geq 50\%$ de la dosi objectiu de BB (HR: 0,90 [0,70 a 1,04]).¹⁶

Taula 4. Resultats de l'estudi SHIFT¹⁶

Variable	IVA (N = 3.268)	PBO (N = 3.290)	HR (IC 95%); p	RAR (IC 95%)
Variable primària				
Mort per causa CV, hospitalització per agreujament d'ICC	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75 a 0,90); p < 0,0001	-4,2% (-6,4% a -2,1%)
FC basal ≥ 75 bpm	N = 2.052	N = 2.098	0,76 (0,68 a 0,85) p < 0,0001	-6,2% (-9,0% a -3,5%)
	545 (27%)	688 (33%)		
FC basal < 75 bpm	N = 1.089	N = 1.166	0,97 (0,82 a 1,16) p > 0,05	-
	248 (21%)	249 (21%)		
Variables secundàries d'interès				
Mort CV	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80 a 1,03); p=0,128	-
Hospitalització per agreujament d'ICC	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66 a 0,83); p < 0,0001	-4,7% (-6,6% a -2,9%)
Mort per qualsevol causa	503 (16%)	552 (17%)	0,90 (0,80 a 1,02); p = 0,092	-

Bpm: batecs per minut, **CV:** cardiovascular; **FC:** freqüència cardíaca; **HR:** *hazard ratio* (quocient de riscos); **IC:** interval de confiança; **ICC:** insuficiència cardíaca crònica; **IVA:** ivabradina; **PBO:** placebo; **RAR:** reducció absoluta del risc.

Com a altres variables clínicament rellevants destaquen la reducció en l'FC davant de placebo, que va ser 10,9 bpm als 28 dies i 9,1 bpm a l'any de tractament; i que una proporció superior de pacients d'una magnitud moderada va mostrar una millora en ≥ 1 categoria en la classificació de NYHA al grup d'IVA (27,6% vs. 24,0%, p = 0,001). Segons el qüestionari d'avaluació global (millora, estabilitat, empitjorament), la millora en els símptomes a criteri dels investigadors va ser d'un 61% vs. 57% per IVA i placebo i un 72% vs. 68%, la comunicada pels pacients.¹⁶

Els resultats de l'anàlisi *post hoc* dels 2.596 pacients que havien rebut CARVE van ser consistents amb els resultats globals. El nombre de pacients amb un esdeveniment inclòs en la variable primària va ser menor en el grup de CARVE + IVA (HR: 0,80 [0,68 a 0,94]), conduït per la disminució de les hospitalitzacions. No hi va haver diferències en la mort CV o la mort per qualsevol causa.¹²

Pel que fa als resultats de tolerància a l'exercici, en l'estudi CARVIVA-HF el canvi en la distància en el TM6M de la combinació respecte a la monoteràpia amb CARVE va ser de 38,2 m, p < 0,02 (≈10% del basalⁱⁱⁱ) i en el temps d'exercici en MVO₂ + 1,7 mL/kg/min, p < 0,03 (≈ 14% del basalⁱⁱⁱ). Respecte a CARVE, un percentatge més gran de pacients amb la combinació van millorar ≥ 1 categoria en la classificació NYHA. No hi va haver diferències en la freqüència cardíaca (ITT). S'ha de tenir en compte que es tracta d'un estudi exploratori sense ajust estadístic.¹³

ⁱⁱⁱ calculat per l'avaluador.

L'estudi CARVIVA-HF va incorporar variables de qualitat de vida. Els dominis físics i socials de l'escala MacNew QLMI^{iv} van millorar ($p < 0,01$) amb la combinació respecte a CARVE, però no es disposa dels valors basals ni la puntuació total de l'escala.^{13,17}

Finalment, els estudis han mostrat bioequivalència entre la CDF i els monocomponents per separat.¹⁵

Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

L'objectiu del tractament de la ICC és la reducció de la mortalitat CV i de les hospitalitzacions. La millora simptomàtica i de la qualitat de vida són importants una vegada s'ha establert que no existeix un efecte deleteri del tractament respecte a la mortalitat. El TM6M i el MVO₂ es consideren mètodes adequats per valorar la capacitat funcional en pacients amb ICC.¹⁸

Tot i les limitacions de l'estudi SHIFT, el 4,2% de reducció absoluta del risc de la variable combinada primària quan s'hi afegeix IVA al tractament estàndard es considera clínicament rellevant. La reducció absoluta del risc també va ser clínicament rellevant en la subpoblació amb CARVE (4,6%). No obstant això, no es van trobar diferències en la mortalitat total o CV. Cal destacar que el benefici d'afegir-hi IVA al tractament estàndard és incert en pacients amb FC < 75 bpm i en pacients amb $\geq 50\%$ de la dosi objectiu de BB. La indicació autoritzada d'IVA no preveu pacients < 75 bpm i l'estratègia d'elecció en aquests últims és l'optimització de la dosi dels BB.

Malgrat que en alguns estudis s'ha relacionat la disminució de l'FC amb una millora pronòstica, els resultats no són concloents i es desconeix la magnitud del possible benefici amb les diferències observades entre els grups en l'estudi SHIFT.¹⁹ Així mateix, classificacions superiors de la classe NYHA es relacionen amb una mortalitat més alta, però, la magnitud de la diferència entre grups dels pacients que reduïen ≥ 1 classe NYHA (4%) és modesta i no permet extreure conclusions del benefici en morbidimortalitat en aquesta variable.^{20,21}

Millores en el MVO₂ i en el TM6M s'han relacionat modestament amb millores en la qualitat de vida i es podrien considerar com a millores mínimes clínicament importants un increment d'almenys de 2,5 kg/mL/min en el MVO₂ i de 112 m en el TM6M.²² La diferència entre el grup de CARVE i CARVE + IVA va ser d'1,7 kg/mL/min en el MVO₂ i de 38 m en el TM6M. Aquests resultats provenen d'un estudi amb un baix nombre de pacients amb disseny obert i on les dosis del braç de la combinació són inferiors a les dosis dels monocomponents. A més, la proporció de pacients que van rebre la dosi màxima del tractament va ser un 29% més en el grup de CARVE + IVA respecte al grup de CARVE. No obstant això, les dosis de CARVE tampoc van ser comparables entre els grups, atès que la combinació va tenir la meitat de dosi objectiu de CARVE que la monoteràpia. Aquest fet suposa una limitació per establir la rellevància clínica dels resultats.

^{iv} MacNew QLMI: qüestionari específic validat amb 27 ítems distribuïts en tres dominis (físic, emocional i social). Cada ítem té una puntuació entre 1 (pitjor qualitat de vida) i 7 (millor qualitat de vida).

Tot i això, les dades en capacitat funcional semblen coherents amb els resultats de morbmortalitat, amb un cert benefici quan s'hi afegeix IVA al tractament estàndard.

En l'estudi CARVIVA-HF el grup d'IVA va ser el que va tenir una millora més gran en la tolerància a l'exercici des del basal, però no es considera una estratègia adequada de tractament i només seria considerable en aquells pacients amb contraindicació o que no toleren els BB.

3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF CARVE/IVA? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?

Esdeveniments adversos

Els dos components de la CDF CARVE/IVA disposen d'experiència d'ús tant en monoteràpia com en combinació. El perfil de seguretat de la CDF és concordant amb el que es coneix per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe propis dels BB i de la IVA.

Per a CARVE, les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica són: com a molt freqüents, cefalea, mareig, astènia, fatiga (lleus i més freqüents a l'inici del tractament), hipotensió i ICC; com a freqüents, bradicàrdia, hipercolesterolèmia, precipitació de la manifestació d'una diabetis *mellitus* latent o un agreujament d'una diabetis manifesta i trastorns en el control de la glucosa, augment de pes, exacerbació de l'asma, deteriorament reversible de la funció renal, edema (pulmonar, perifèric), alteració de la circulació perifèrica, hipotensió postural, dispnea, trastorns gastrointestinals, anèmia, depressió, trastorns oculars, dolor en les extremitats, gota, infeccions del tracte respiratori i del tracte urinari, incontinència urinària en dones. Per a IVA es descriuen com a RA molt freqüents, foscens, i com a freqüents, cefalea, mareig, visió borrosa, bradicàrdia, bloqueig cardíac, extrasístoles ventriculars, fibril·lació auricular (FA) i PA no controlada.

Els foscens comencen, generalment, durant els dos primers mesos de tractament i després poden repetir-se. Es desencadenen normalment per variacions brusques de la intensitat lluminosa i remeten durant o després del tractament.¹

En l'anàlisi *post hoc* de l'ACA SHIFT en els pacients amb CARVE, el 74,9% dels pacients amb CARVE + IVA i el 72,3% dels pacients amb CARVE van registrar almenys un esdeveniment advers (EA). Els més freqüents (> 1%) van ser IC, FA, bradicàrdia, foscens, hipotensió i fatiga. Els EA amb incidència estadísticament significativa en el grup d'IVA va ser: FA (9% vs. 6%), bradicàrdia (3% vs. <1%) i foscens (2% vs. <1%) i disminució de l'FC (6% vs. 1%).¹²

En l'estudi CARVIVA-HF no es van comunicar resultats de seguretat.¹³

Segons les dades del programa de farmacovigilància d'IVA a Europa fins a 2014, les RA més freqüents comunicades en pacients en tractament amb CARVE + IVA van ser: bradicàrdia, fatiga/astènia, mareig, hipotensió, dispnea, fotòpsia, malestar/presíncope i IC.¹⁵

Contraindicacions

- Hipersensibilitat a qualsevol component.
- Insuficiència hepàtica greu.
- IC aguda o inestable/descompensada.
- Angina inestable, angina de Prinzmetal.
- Bloqueig A-V de 2n-3r grau; malaltia del node sinoatrial (inclòs bloqueig sinoauricular).
- Bradicàrdia simptomàtica o greu (< 50 bpm).
- Infart agut de miocardi; xoc cardiogènic.
- Dependència del marcapassos (FC regulada exclusivament pel marcapassos).
- Malaltia vascular perifèrica (MVP) greu (p. ex. Raynaud).
- Hipotensió greu (PAS <90 mmHg, PA diastòlica < 50 mmHg).
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica associada amb obstrucció bronquial, antecedent de broncoespasme/asma.
- Acidosi metabòlica.
- Feocromocitoma no tractat.
- Combinació amb verapamil, diltiazem o amb inhibidors potents del CYP3A4.
- Embaràs, lactància i dones amb edat avançada que no utilitzen mètodes anticonceptius.

Precaucions

- IVA s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb hipotensió lleu o moderada
- Es recomana endarrerir la cardioversió amb corrent continu fins a 24 hores després de l'última dosi.
- S'ha d'evitar en pacients amb síndrome congènita de l'allargament de l'interval QT.
- CARVE pot emascarar els símptomes i signes d'una hipoglucèmia aguda i empitjorar el control de la glucèmia. CARVE pot emascarar els signes d'hipertiroidisme i els símptomes de la tirotoxicosi.
- CARVE pot disminuir la secreció lacrimal i s'ha d'avisar els pacients amb lents de contacte.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents de reaccions d'hipersensibilitat greus, així com a pacients amb teràpia de dessensibilització, atès que CARVE pot augmentar tant la sensibilitat als al·lèrgens com la gravetat de les reaccions anafilàctiques.
- L'efecte dels BB pot precipitar o agreujar els símptomes de la MVP.
- Els BB poden empitjorar les reaccions de la pell i s'ha de valorar el benefici-risc en pacients amb antecedents de psoriasi associada a tractament amb BB.
- En pacients amb feocromocitoma s'ha d'administrar un fàrmac blocador alfa abans d'iniciar tractament amb BB. No hi ha experiència d'ús amb CARVE en aquesta malaltia i s'ha de tenir precaució en pacients en els quals se sospita la presència d'un feocromocitoma.
- No s'ha d'utilitzar en pacients amb hipertensió làbil o secundària, hipotensió ortostàtica, miocarditis aguda, obstrucció hemodinàmicament important de les vàlvules cardíques o del tracte de sortida ventricular o tractament concomitant amb antagonistes dels receptors alfa 1 o agonistes dels receptors alfa 2.

Interaccions

- L'administració conjunta amb barbitúrics pot reduir l'eficàcia del CARVE.
- Els inhibidors i els inductors del CYP2D6 i CYP2C9 poden alterar el metabolisme del CARVE.
- CARVE és un substrat i un inhibidor de la glicoproteïna P (Gp-P). És possible que incrementi la biodisponibilitat dels fàrmacs transportats per la Gp-P i que la seva biodisponibilitat sigui alterada pels inductors o inhibidors d'aquesta.
- No es recomana l'administració concomitant amb medicaments que prolonguin l'interval QT. S'ha de tenir precaució amb els diürètics no estalviadors de potassi, pel possible risc d'arítmies greus en els pacients amb hipopotassèmia.
- No es recomana l'administració concomitant amb antiarítmics intravenosos de la classe Ia o Ic pel risc d'IC. S'ha de tenir precaució amb els anestèsics (sinergia de l'efecte inotrópic negatiu) i els broncodilatadors agonistes beta (impediment de l'efecte del broncodilatador).
- Hi pot haver un increment de l'efecte dels antihipertensius, els nitrats, els simpaticomimètics alfa i beta i els BB oftàlmics amb l'administració concomitant.
- L'administració concomitant amb antiinflamatoris no esteroïdals, estrògens o corticoesteroides pot disminuir l'efecte sobre la PA i amb blocadors neuromusculars es pot augmentar el bloqueig neuromuscular.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?

Estan autoritzades presentacions amb la CDF que contenen 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg de CARVE i 5 mg o 7,5 mg d'IVA. Tot i que les presentacions de 12,5 mg i 25 mg de CARVE estan comercialitzades amb la dosi d'IVA de 5 mg.

Com a monocomponents, CARVE està comercialitzat a la dosi de 6,25 mg i 25 mg i IVA en 5 i 7,5 mg. Per tant, la utilització de la CDF disposaria d'una dosi intermèdia de CARVE que es podria requerir per a una reducció de la dosi per l'aparició d'EA i la varietat de dosis disponibles no suposaria un increment innecessari dels monocomponents. Amb dades provinents del laboratori, les dosis comercialitzades corresponen a un 75% de les dosis prescrites dels monocomponents en associació.

3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?

La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos comprimits per separat, tot i que aquest fet no ha estat clarament demostrat.

3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

Cost incremental

A la taula 4 es mostra el cost de la CDF CARVE/IVA i dels seus monocomponents.

Taula 4. Cost de CARVE/IVA i dels seus comparadors

	CARVE/IVA	CARVE + IVA		CARVE
Presentacions	Carevalan® 6,25/5 mg; 6,25/7,5 mg; 12,5/5 mg; 25/5 mg. 56 compr. rec.	Carvedilol EFG® 6,25 mg i 25 mg. 28 compr.	Ivabradina EFG® 5 mg i 7,5 mg. 56 compr. rec.	Carvedilol EFG® 6,25 mg i 25 mg. 28 compr.
Preu envàs / preu unitari†	31,30 43,40 34,08 40,15	2,50 6,04	25,85 43,27	2,50 6,04
Posologia	1 comprimit/12 hores	1 comprimit/12 hores		1 comprimit/12 hores
Cost dia	1,12 € 1,43 € 1,22 € 1,43 €	0,18 € 0,43 €	1,03 € 1,55 €	0,18 € 0,43 €
Cost tractament anual	6,25/5 = 408,80 € 6,25/7,5 = 521,95 € 12,5/5 = 445,30 € 25/5 = 492,75 €	441,65 € 631,45 € 507,35 € 532,90 €		6,25 = 65,70 € 25 = 156,95 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)*	Referència	CARVE 6,25 + IVA 5: -32,85 €(-7,44%) CARVE 6,25 + IVA 7,5: -40,15 €(-7,53%) CARVE 12,5 + IVA 5: -62,05 €(-12,23%) CARVE 25 + IVA 5: -109,50 €(-17,34%)		+343,10 €(+522,22%) +456,25 €(+694,44%) - +335,80 €(+213,95%)

CARVE: carvedilol; **compr. rec.:** comprimit recobert; **IVA:** ivabradina.

†PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, febrer 2019.

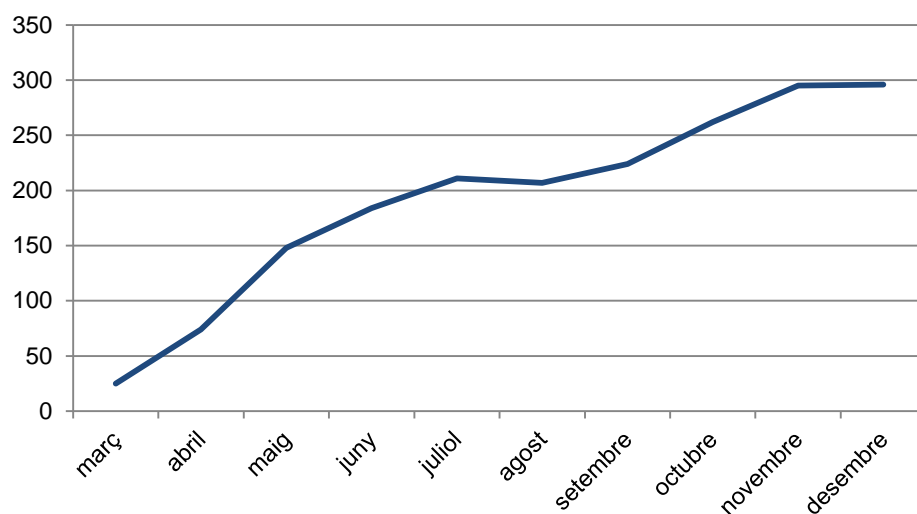
*Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del CatSalut, l'any 2018 a Catalunya van rebre la CDF CARVE/IVA 455 pacients que va suposar un cost associat de 85.451 €. Pel que fa a les dosis de la CDF, la més utilitzada va ser la dosi de 6,25/5 mg (43%), seguit de la de 25/5 mg i 12,5/5 mg (21% cadascuna) i per últim la de 6,25/7,5 mg (15%).

En el gràfic 1 es mostra el nombre de pacients mensuals de la CDF CARVE/IVA des de la seva comercialització (març 2018) fins a desembre 2018.

Gràfic 1. Pacients en tractament amb la CDF CARVE/IVA



En un tall transversal recent (1 d'abril) hi havia 4.034 pacients tractats amb un BB + IVA, dels quals 1.027 van estar tractats amb CARVE + IVA. Les dosis més prescrites de CARVE + IVA van ser 6,25/5 mg i 25/5 mg, cadascuna en un 39% dels pacients.

Segons les dades de l'Institut Català de la Salut (ICS), 61.406 pacients adults van tenir un diagnòstic incident d'IC registrat a l'estació clínica d'atenció primària (ECAP) durant el període 2014-2018. El 54,4% van ser dones, l'edat mitjana va ser 82,0 anys i el 96% van tenir alguna altra patologia a part de la IC. El 36,6% dels pacients van presentar hàbit tabàquic.

Dels pacients amb IC registrada, el 12,8% van tenir una FEVE preservada (FEVE > 40%), el 3,7% una FEVE reduïda i el 83,5% no tenien recollida la FEVE. Pel que fa a la classe funcional l'11,0% van presentar classe NYHA I-II, el 3,8% classe NYHA III-IV i en el 85,2% aquesta dada no es va registrar. Per altra banda, dels pacients amb FEVE reduïda el 74,4% van tenir prescrit un IECA o ARA-II, un 78,1% un BB, un 41,1% un ARM, un 67,6% altres diürètics, un 5,4% sacubitril/valsartan i un 8,9% IVA. La combinació de tractaments més freqüent en els pacients amb FEVE reduïda va ser IECA + BB + ARM + altre diürètic (13,9%).

En una anàlisi de prescripció-indicació amb dades de l'ICS del mateix període, 15.962 pacients van tenir una prescripció d'IVA. El 63,3% van ser homes i la mitjana d'edat va ser 71,2 anys.

D'aquests, el 50,1% van tenir un diagnòstic de cardiopatia isquèmica (CI), un 11,7% d'IC i un 12,2% de CI i IC. Pel que fa als pacients amb diagnòstic d'IC (\pm CI), hi ha un 26,3% que tenen un registre de FEVE (56,5% són amb FEVE \leq 40%) i 46,5% un registre de la classe funcional (67,1% classe NYHA I-II). De tots els pacients amb prescripció d'IVA, el 42,2% tenia prescrit un BB i el 21,7% dels pacients amb BB van ser tractats amb CARVE. Un 49,5% i un 50,8% dels pacients, amb diagnòstic registrat d'IC i IC + CI, van tenir prescrit un BB, respectivament. D'aquests, el 39,3% i el 33,1% van ser tractats amb CARVE, respectivament.

Per calcular el nombre de pacients candidats i l'impacte pressupostari s'ha fet un escenari de màxims en el qual es consideren candidats a la CDF tots els pacients per a la indicació autoritzada, és a dir, aquells que ja estan en tractament amb CARVE + IVA com a monofàrmacs. No s'han considerat 128 pacients tractats amb dosis de CARVE + IVA no comercialitzades com a CDF.

Amb aquestes consideracions, la incorporació de la CDF CARVE/IVA tindria un impacte pressupostari estimat negatiu enguany per ambdues indicacions autoritzades (vegeu taula 5).

Taula 5. Estimació de l'impacte pressupostari de CARVE/IVA

Any	Nombre de pacients candidats a la CDF	Despesa anual estimada del nou tractament*	Impacte pressupostari teòric*	Impacte sobre pressupost total de medicaments*
2019	899	412.428,10 €	-39.898,15 €	-0,002% (recepta)

CDF: combinació a dosis fixes. *No es considera el percentatge d'aportació dels pacients (possible sobreestimació).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions d'altres organismes

Taula 6. Recomanacions d'altres organismes sobre carvedilol/ivabradina

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	29.01.2019: no avaluat
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	29.01.2019: no avaluat
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	29.01.2019: no avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	29.01.2019: no avaluat

Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Carevalan® (carvedilol i ivabradina). Les Laboratoires Servier. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. gener 2018 [consultat: gener 2019]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81736/FT_81736.html
2. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. [Internet]. [consultat: gener 2019]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/insuficiencia_cardiaca/pautes_insuficiencia_cardiaca_phfapc.pdf
3. Àrea del Medicament. Argumentari de l'índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. [Internet]. [consultat: abril 2019]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/catsalut-entitats/Argumentari-Index-de-qualitat-prescripcio-farmaceutica_IQF_2018_VF.pdf
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (NG106). [Internet]. setembre 2018 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147) [Internet]. març 2016 [consultat: març 2016]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign147.pdf>
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinic. Circulation. 2016;134(13):e282-93.
8. Ivabradina. Tractament de la insuficiència cardíaca crònica de classe II-IV de la New York Heart Association amb disfunció sistòlica, en pacients en ritme sinusal i amb una freqüència cardíaca de ≥ 75 batecs per minut (bpm), en associació amb el tractament [Internet]. [consultat: febrer 2019]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ivabradina-00001>
9. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106(17):2194-9.
10. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13.
11. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
12. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. Cardiology. 2015;131(4):218-24.
13. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol. 2011;151(2):218-24.
14. Bagriy AE, Schukina E V., Samoilova O V., Pricolota OA, Malovichko SI, Pricolota A V., et al. Addition of Ivabradine to β -Blocker Improves Exercise Capacity in Systolic Heart Failure Patients in a Prospective, Open-Label Study. Adv Ther. 2015;32(2):108-19.
15. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. Carivalan® (carvedilol/ivabradina). NL/H/3546/001-006/DC. Utrecht (The Netherlands): Medicines Evaluation Board (MEB). [Internet]. abril 2017 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3546_001_PAR.pdf

16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Corlentor® (ivabradina). EMEA/H/C/000598/II/0018. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. març 2012 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/corlentor-h-c-598-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Dixon T, Lim LLY, Oldridge NB. The MacNew heart disease health-related quality of life instrument: reference data for users. *Qual Life Res.* 2002;11(2):173-83.
18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. [Internet]. març 2018 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf
19. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2885-96.
20. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
21. Arnold JMO, Liu P, Howlett J, Ignaszewski A, Leblanc M-H, Kaan A, et al. Ten year survival by NYHA functional class in heart failure outpatients referred to specialized multidisciplinary heart failure clinics 1999 to 2011. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl 1):P1505-P1505.
22. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am Heart J.* 2012;163(1):88-94.e3.